

КЛИНИЧЕСКАЯ  
ФАРМАКОЛОГИЯ В  
КАРДИОЛОГИИ



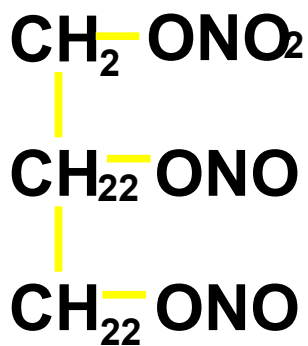
# Основные группы лекарственных препаратов применяемых в кардиологии

- Бета-адреноблокаторы;
- Блокаторы кальциевых каналов;
- Ингибиторы АПФ;
- Диуретики;
- Нитраты;
- Сердечные гликозиды;
- Антиагреганты;
- Антикоагулянты;
- Антиаритмические препараты;
- Прочие.

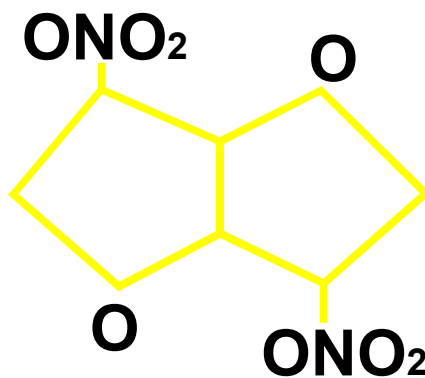
# Органические нитраты

# Классификация нитратов по химической структуре

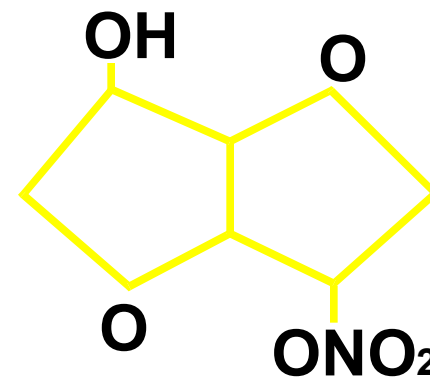
Нитроглицерин • Изосорбида динитрат • Изосорбида 5-мононитрат



Нитроглицерин  
(глицерина тринитрат)



Изосорбида  
динитрат



Изосорбид-5-  
мононитрат

# Нитраты

## Механизм действия

- препараты выступают в качестве донаторов оксида азота (NO),
- увеличение концентрации NO стимулирует работу гуанилатциклазы, что повышает образование цГМФ,
- цГМФ стимулирует депонирование ионов Ca в саркоплазматическом ретикулуме клеток, в результате снижается концентрации Ca в цитоплазме и происходит расслабление гладкомышечных клеток сосудов (ГМК).

## Фармакологические эффекты

- релаксация ГМК сосудов венозного русла,
- снижение пред- и постнагрузки на сердце, снижение нагрузки на миокард и потребления O<sub>2</sub>,
- улучшение кровоснабжения ишемизированных участков миокарда,
- релаксация ГМК коронарных сосудов (дозозависимый эффект), увеличение коронарного кровотока
- ингибирование функции тромбоцитов (антиагрегантный эффект)

Антиангинальный, антиишемический, гемодинамический эффекты

## Фармакокинетическая характеристика нитратов

	Нитроглицерин (НТГ)	Изосорбида-динитрат (ИЗДН)	Изосорбида-монострат (ИЗМН)
Эффект первого прохождения через печень	Есть	Есть	Отсутствует
Биодоступность при пероральном приеме	10 – 15% (сублингвально 50%)	Низкая (внутри до 22%, сублингвально до 50%)	Высокая (100% при приеме внутри)
Период полувыведения ( $T_{1/2}$ )	2 – 4 мин	30 – 40 мин	4 – 6 ч
Продолжительность действия	Короткое	Среднее	Длительное

## Лекарственные формы

Пролонгированного действия	Быстрого действия
Пероральные формы ( в том числе депо-формы)	Таблетки для сублингвального приема
Буккальные формы	
Трансдермальные формы	Аэрозоль, спрей подъязычные
Инъекционная форма (для нитроглицерина)	

# Фармакодинамические параметры антиангинальной активности нитратов

	Лекарственные формы	Время начала действия	Продолжительность действия
Нитроглицерин	Таб. сублингвальные Аэрозоль, спрей	1 – 2 мин	10 – 30 мин
	Депо таблетки/капс(форт)	20 – 30 мин	2 – 6 ч
	Трансдермальные ЛФ	30 – 60 мин	2 – 8 ч
Изосорбид-динитрат	Таб. сублингвальные, спрей	3 – 10 мин	0,5 – 1 ч
	Табл. обычные (внутри)	15 – 30 мин	4 – 6 ч
	Ретардные табл/капс	1 ч	5 – 8 ч
Изосорбид-мононитрат	Обычные формы	30 – 45 мин	4 – 8 ч
	Ретардные формы	1 ч	10 – 17 ч

Подходят для купирования болевого приступа

# Показания к применению нитровазодилаторов

Показания	Показания для применения инфузионных форм
<ul style="list-style-type: none"><li>□ Купирование или облегчение приступа стенокардии</li><li>□ Уменьшение симптомов стенокардии когда противопоказаны <math>\beta</math>-адреноблокаторы или антагонисты кальция (нарушение АВ-проведения и др.)</li><li>□ Сочетание с <math>\beta</math>-адреноблокаторами или антагонистами кальция при недостаточной эффективности монотерапии</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>□ Нестабильная стенокардия</li><li>□ Некупирующийся ангинозный приступ</li><li>□ ОИМ</li><li>□ Управляемая гипотония во время хирургических вмешательств, контроль АД при периперационной гипертензии</li></ul>



# Побочные эффекты нитровазодилаторов

Эффект	Механизм развития	Способ коррекции
Головная боль	Расширение сосудов головного мозга	Комбинация нитроглицерина с ментолом или молсидомином, прием пропранолола за час или прием анальгетика
Падение АД (гипотония, тошнота, рвота, явления церебральной недостаточности, ортостатический коллапс)	Расширение артериол	Горизонтальное положение тела, введение плазмозамещающих растворов
Тахикардия	Активация СНС на гипотонию	Уменьшение дозы
Обострение закрытоугольной глаукомы	Резкое расширение сосудов корня радужной оболочки	Отказ от приема нитратов
Метгемоглобинемия (у детей)	ферментопатия	Аскорбиновая кислота

## **Противопоказания:**

Гипотония (САД < 90 мм рт.ст., брадикардия < 50 уд/мин, выраженная тахикардия, выраженная сократительная дисфункция ЛЖ, могут быть НПР на фоне артериального стеноза)

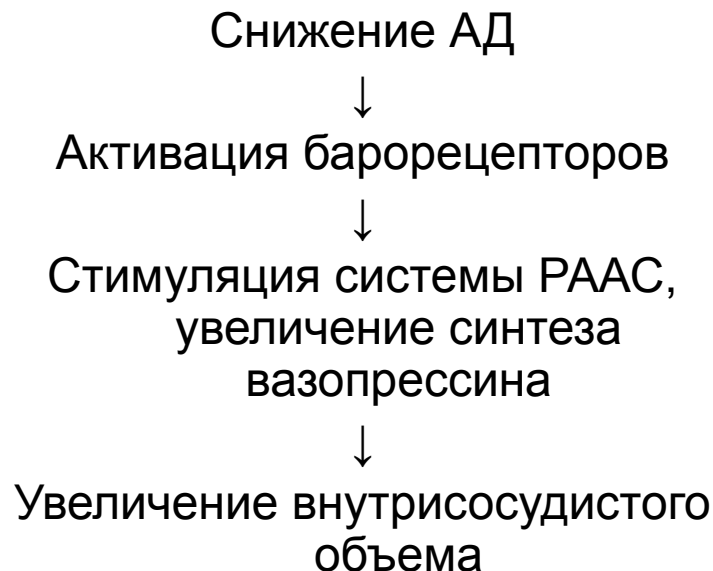
# Толерантность к нитровазодилаторам

## «Истинная» толерантность

Различные гипотезы:

- нарушение внутриклеточной трансформации нитратов с образованием NO
- увеличение окислительного стресса, в том числе через увеличение концентрации ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудов

## «Ложная» толерантность



Основной фактор, влияющий на развитие толерантности - стабильно высокие концентрации нитратов в крови !

# Методы преодоления толерантности к нитратам

- Прерывистый прием нитратов в течение суток, создание «безнитратного периода» (как правило в ночное время)
- Чередование в течение суток приема нитропрепаратов и другими антиангинальными средствами (АК, БАБ, сидноминами)
- Комбинирование назначения нитратов с ингибиторами АПФ (вне зависимости от наличия SH-группы) для снижения активности контрегуляторных механизмов
- Применение молсидомина на фоне развившейся толерантности

<p><b>Сиднонимины</b> <b>Молсидомин (сиднофарм)</b></p>
---

- Механизм действия – в результате внутриклеточного метаболизма образуется NO, однако процесс происходит без участия SH-групп
- Начало эффекта при приеме внутрь – через 15-20 мин, длительность действия в среднем 3-4 ч.
- Побочные эффекты: головная боль, снижение АД (редко)

# Взаимодействие нитратов

## Синергическое:

- **усиление гипотензивного и системного вазодилатирующего эффектов** - гипотензивные, антиадренергические препараты, диуретики, вазодилататоры, БМКК,  $\beta$ -адреномиметики (изопреналин), этанол, прокаинамид;
- **усиление антиангинального эффекта** - донаторы SH-групп, каптоприл, периндоприл, салицилаты (ацетилсалициловая кислота).

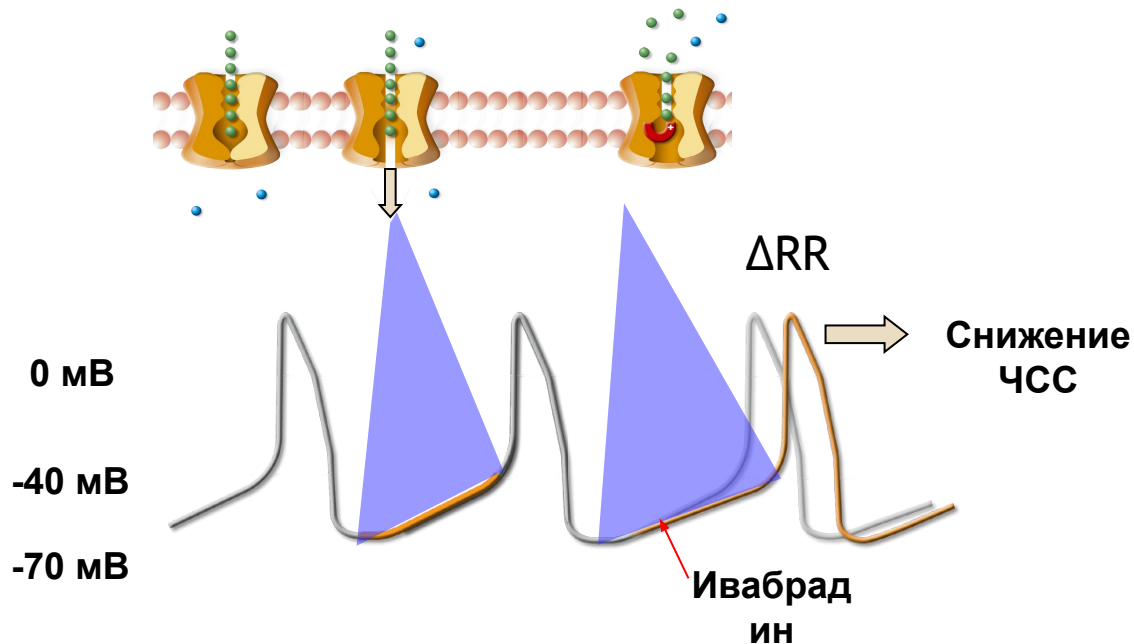
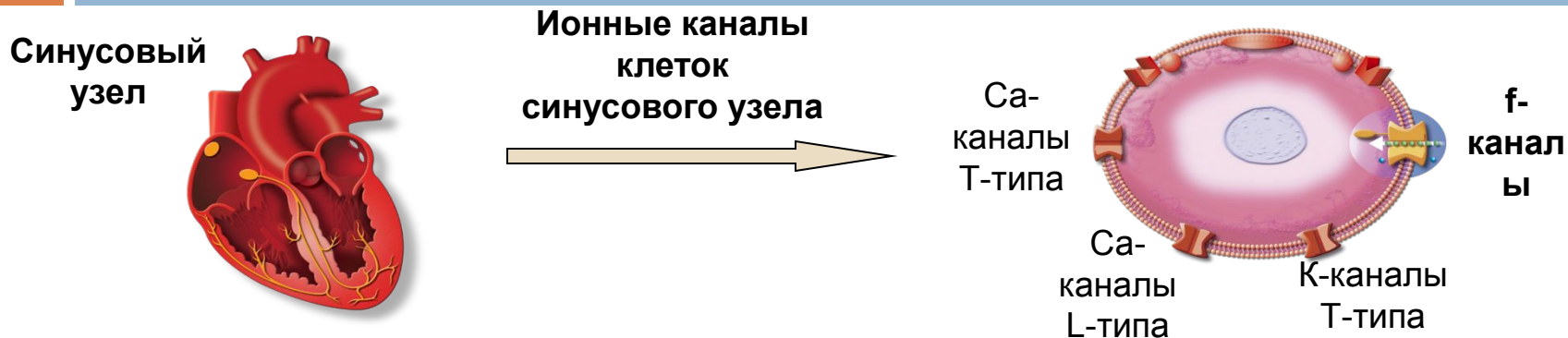
## Антагонистическое:

- **ослабление сосудорасширяющего эффекта** - пилокарпин,  $\alpha$ -адреномиметики (норэпинефрин, фенилэфрин), гистамин, яды пчёл и змей, избыточная инсоляция, ангиотензинамид, питуитрин для инъекций\*, глюкокортикоиды, стимуляторы ЦНС и вегетативных ганглиев, блокаторы M-холинорецепторов (атропин и др.);
- **ослабление антиангинального эффекта** - регулярный и длительный приём изосорбида динитрата, нитроглицерина пролонгированного действия в виде пластырей.

# Ингибиторы **If** - рецепторов

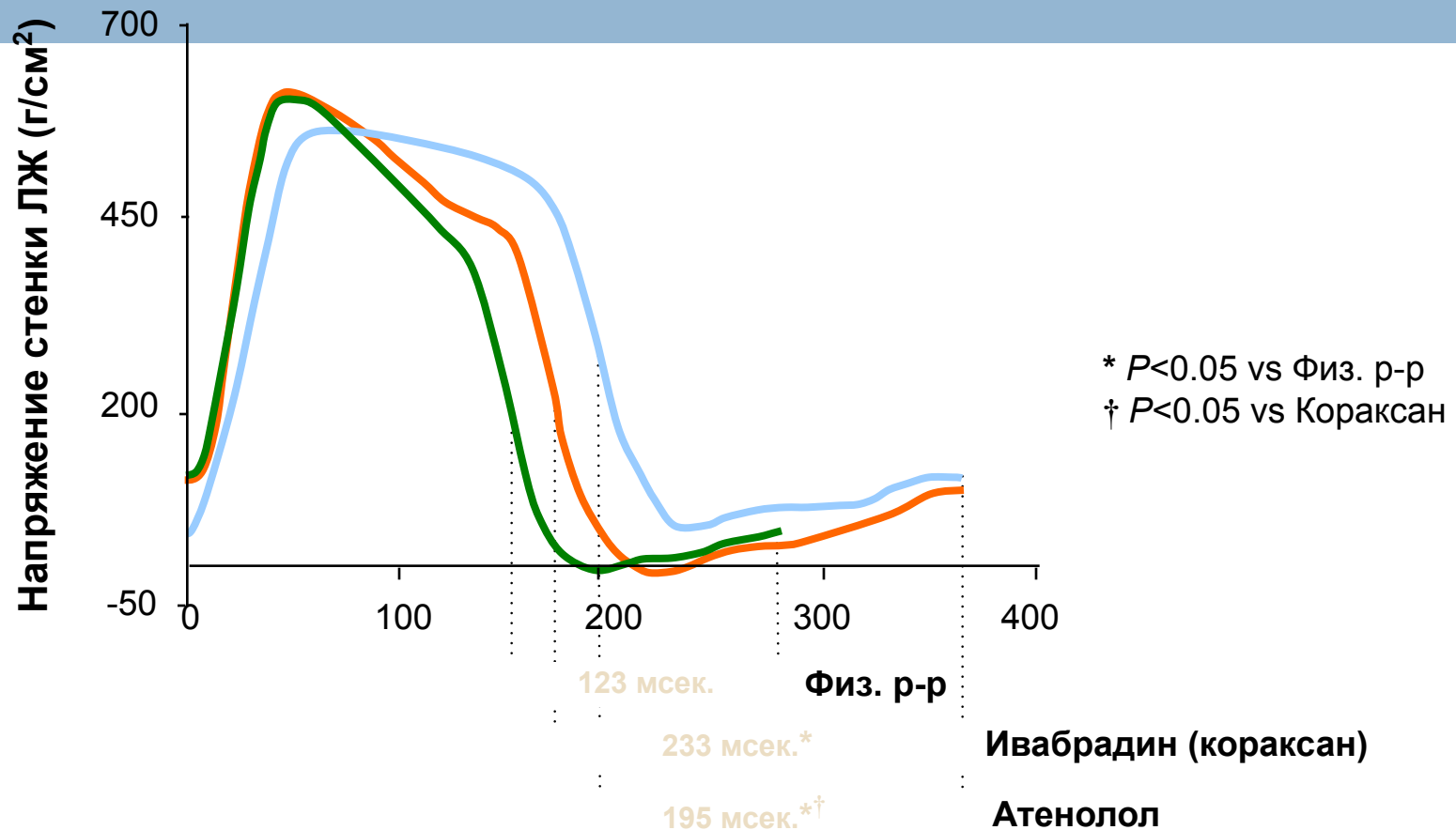
# Ингибиторы If - рецепторов

В 80-х годах 20-го столетия в клетках синоатриального узла был открыт ионный f-канал, который активируется при деполяризации. Позже он был назван пейсмекерным, т.к. его свойства подтверждены прямой корреляцией между степенью его экспрессии и ЧСС (развитием брадикардии при его блокаде).



Первый лекарственный препарат ивабрадин (кораксан), связанный с блокадой f-канала, был разработан в 1999 году. Он замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию, не влияет на АД, проведение в АВ-узле и сократительную способность миокарда

# Увеличение продолжительности диастолы



Продолжительность диастолы определяет степень субэндокардиального кровотока

# Эффекты ингибиторов **I<sub>f</sub>** - рецепторов

## Основной эффект – снижение ЧСС

- Не вызывает ↓ АД
- Не замедляет АВ-проведение
- Не снижает сократительную способность миокарда

## Показания:

Стенокардия напряжения – в качестве антиангинального средства при наличии противопоказаний для бета-блокаторов (гипотония, бронхиальная астма, сахарный диабет и др.)

## Побочные эффекты:

- фотоопсии в течение первых 2-х месяцев приема
- брадикардия



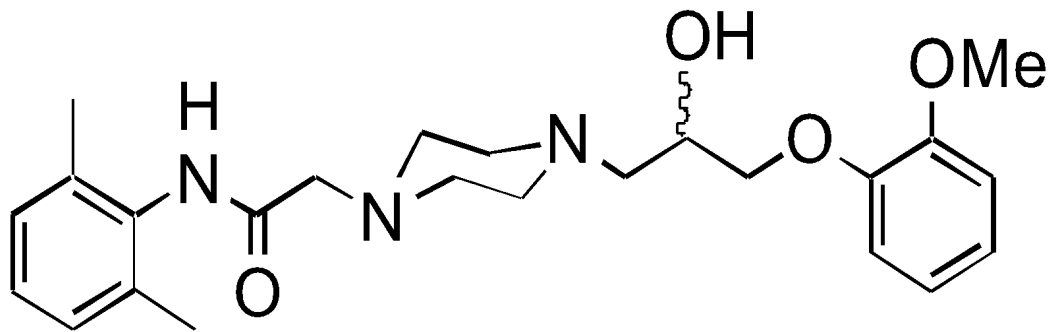




# Ранолазин

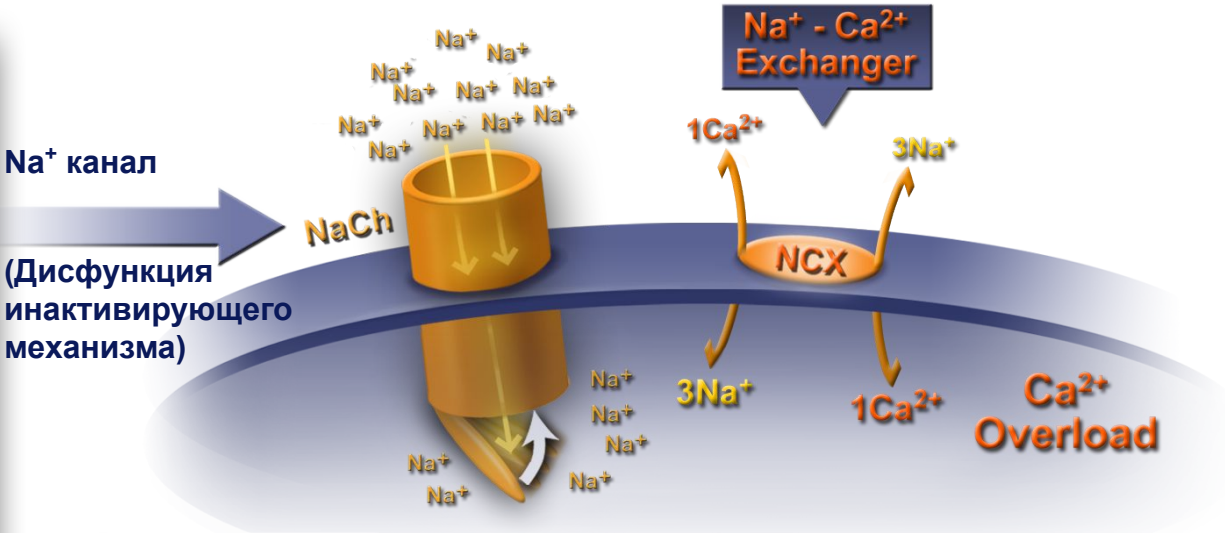
# Ранолазин (ранекса)

- Ингибитор позднего тока ионов натрия в клетки миокарда
- Код АТХ: С01ЕВ18
- Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 500 мг или 1000 мг ранолазина



# Натриевые каналы

- **Заболевания**  
(ишемия, сердечная недостаточность и т.д.)
- **Патофизиологическая среда**  
(реактивный  $O_2$ , ишемические метаболиты)
- **Токсины и лекарства**  
(АТХ-II, пиретроид, DPI201-106, и т.д.)



**Электрическая нестабильность**

- Постпотенциалы
- Интервал между серд. сокращениями  $\Delta$ ДПД
- Аритмии (ЖТ)

**Механическая дисфункция**

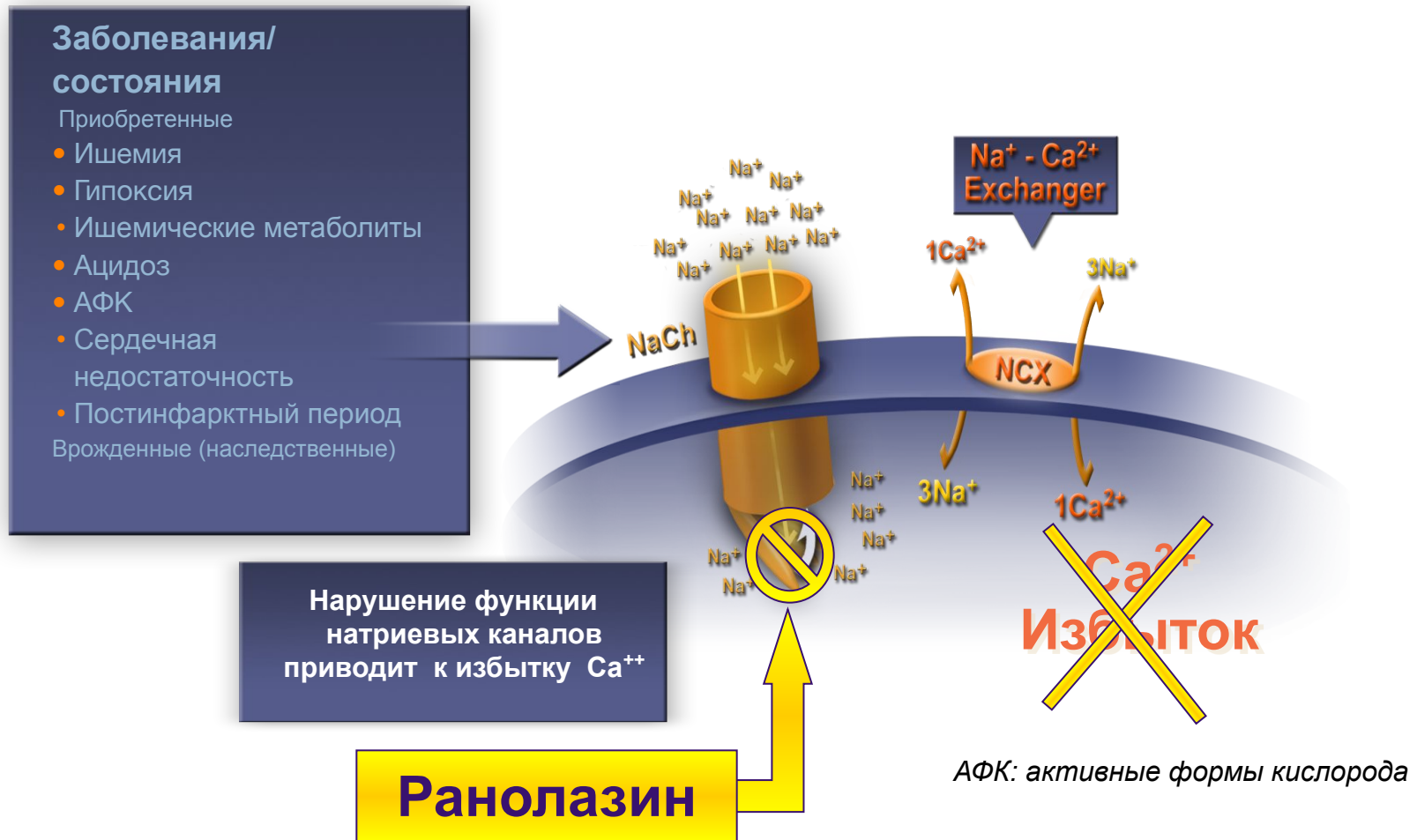
- Аномальное сокращение и расслабление
- $\uparrow$  Диастолическое напряжение ( $\uparrow$  Жесткость стенки ЛЖ)

**Поступление и потребление кислорода**

- Рост потребления АТФ
- Уменьшение образования АТФ

ДПД: длительность потенциала действия;  
ЖТ: желудочковая тахикардия.

# Ранолазин: механизм действия на клеточном уровне



Ранолазин является ингибитором позднего тока ионов натрия в клетки миокарда. Снижение внутриклеточного накопления натрия ведет к уменьшению избытка внутриклеточных ионов кальция. Это уменьшает внутриклеточный ионный дисбаланс при ишемии. Снижение избытка внутриклеточного кальция способствует расслаблению миокарда и т.о. снижает диастолическое напряжение стенки желудочков.

# Бета-адреноблокаторы

# Классификация $\beta$ -адреноблокаторов

## 1. Неселективные

- а. *Без собственной симпатомиметической активности* - Пропранолол, Тимолол, Надолол, Соталол
- б. *С собственной симпатомиметической активностью* - Окспренолол, Пиндолол, Пенбутолол, Алпренолол
- с. *С вазодилатирующими свойствами* - Картеолол, Карведилол

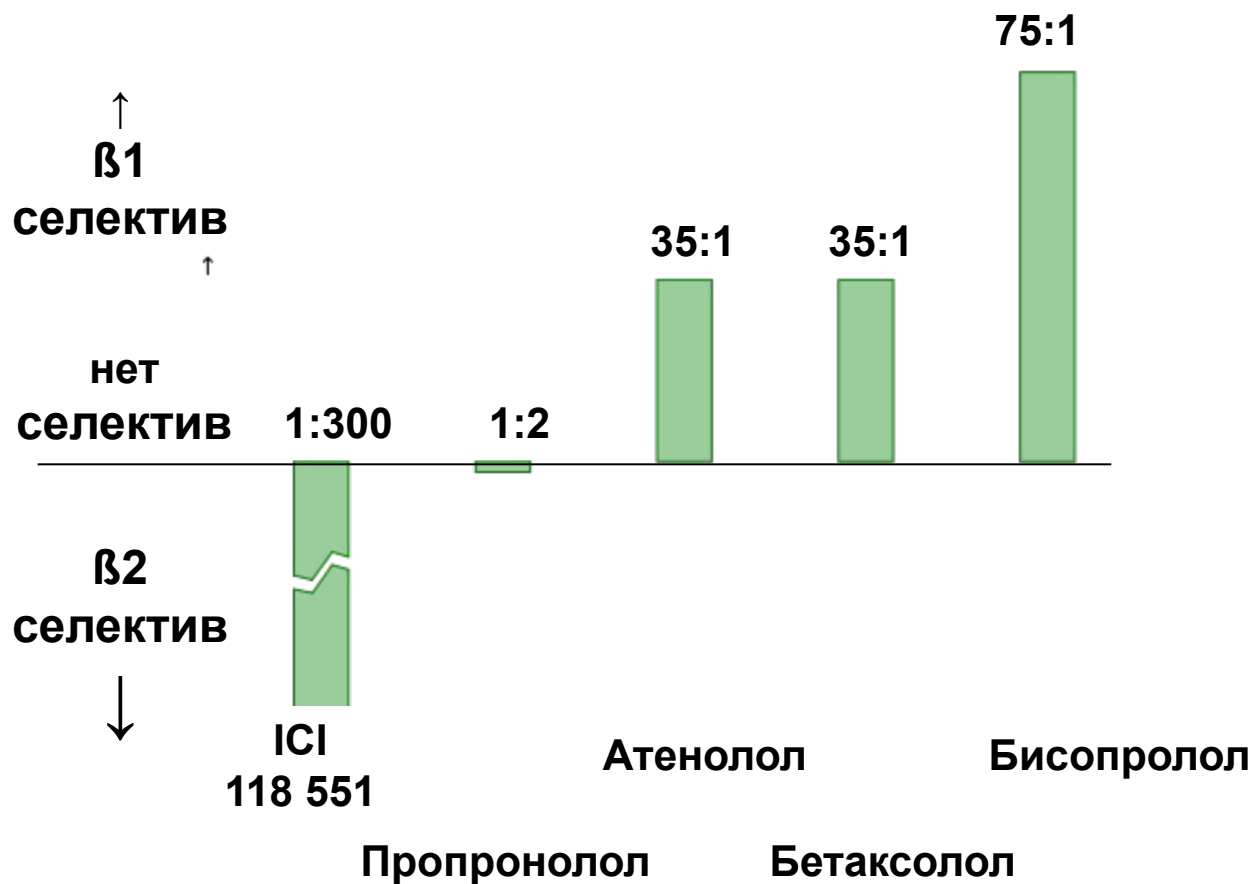
## 2. Кардиоселективные

- а. *Без собственной симпатомиметической активности* - Атенолол, Метопролол, Бетаксолол, Талинолол
- б. *С собственной симпатомиметической активностью* - Ацебутолол
- с. *с вазодилатирующими свойствами* - Целипролол, Бевантолол

## 3. Новые различного механизма действия - Небиволол, Флестолол

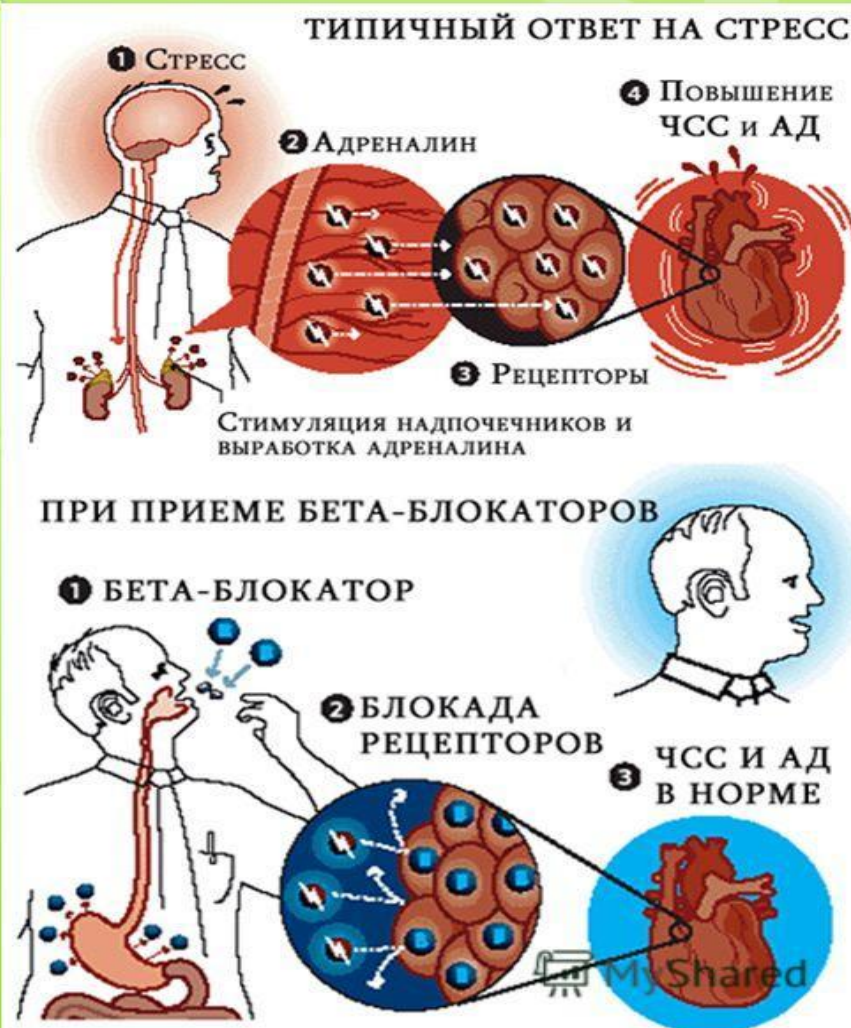
## 4. Альфа-бета-адреноблокаторы - Лабеталол, Проксодолол

# Селективность $\beta$ -АБ



# Кардиоселективные $\beta$ -адреноблокаторы

- Кардиоселективность имеет относительный характер. Поэтому в больших дозах могут блокировать бета2-адренорецепторы, что приводит к сужению кровеносных сосудов, повышению тонуса бронхов, тонуса и сократительной активности миометрия, снижению толерантности к глюкозе





# Кардиоселективные $\beta$ -адреноблокаторы



Кардиоселективные бета-адреноблокаторы в большей степени снижают диастолическое АД, чем неселективные бета-адреноблокаторы.

# $\beta$ -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью

- При сниженной активности симпатической нервной системы проявляют адреномиметические свойства.
- При повышенном тоне симпатической нервной системы ослабляют эффекты адреналина и норадреналина.
- В меньшей степени урежают и ослабляют деятельность сердца.

# β-адреноблокаторы с сосудорасширяющими свойствами

- Способны восстанавливать эндотелиальную функцию.
- Имеют доказанную эффективность при сердечной недостаточности.
- Суперселективны.
- Дополнительно показывают альфа1-адреноблокирующее действие (бисопролол, карведилол) и NO- механизм (небиволол).

# Группы $\beta$ -адреноблокаторов в зависимости от растворимости в жирах и метаболизма в печени

Липофильные (пропранолол, метопролол, бисопролол, карведилол) .  
Только липофильные  $\beta$ -АБ обладают кардиопротекторным действием

Гидрофильные (тимолол, соталол, атенолол)

Липофильные  $\beta$ -блокаторы подвергаются метаболизму в печени с участием цитохрома P-450, метаболизм снижается на фоне цирроза печени, застойной сердечной недостаточности, в пожилом возрасте.

Гидрофильные  $\beta$ -блокаторы выводятся через почки в неизменном виде или в форме метаболитов, при ХПН увеличивается период полувыведения, что может потребовать снижение дозы препарата или смены на липофильный  $\beta$ -блокатор.

## Группы $\beta$ -адреноблокаторов в зависимости от продолжительности действия

**$\beta$ -Адреноблокаторы продлённого действия.** Такие препараты можно принимать 1 раз в сутки (надолол, бисопролол, бетаксолол). Для некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов (в первую очередь для метопролола) созданы специальные лекарственные формы, позволяющие существенно продлить их действие и обеспечить более равномерный эффект.

**$\beta$ -Адреноблокаторы средней продолжительности действия.** Эффект обычных таблеток метопролола тартрата продолжается от 8 до 10 ч, поэтому их необходимо назначать 2 или даже 3 раза в сутки.

**$\beta$ -Адреноблокаторы короткого действия.** К наиболее короткодействующим препаратам относят эсмолол. Его антиангинальный и антигипертензивный эффект продолжается всего мин после прекращения инфузии.

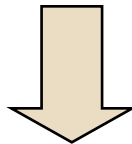
# Эффекты $\beta$ -блокаторов

## Блокада $\beta_1$ -адренорецепторов

I. Препятствуют влиянию катехоламинов на кардиомиоциты, что приводит к  $\downarrow$  тока  $Ca$  в клетку:

- $\downarrow$  силы сокращений = (-) инотропный эффект
- $\downarrow$  ЧСС = (-) хронотропный эффект
- $\downarrow$  проводимости = (-) дромотропный эффект
- $\downarrow$  автоматизма = (-) батмотропный эффект

II.  $\downarrow$  симпатических влияний на ССС. систему РААС, снижение синтеза ренина



- Гипотензивное действие
- Антиаритмическое
- Антиангинальное

## Блокада $\beta_2$ -адренорецепторов

bronхи

$\uparrow$  тонуса,  
бронхоспазм

матка

$\uparrow$  тонуса,  
стимуляция  
родовой  
деятельности

липидный  
обмен

$\uparrow$  триглицеридов,  $\uparrow$   
холестерина ЛПНП,  
повышение коэф.  
атерогенности

углеводный  
обмен

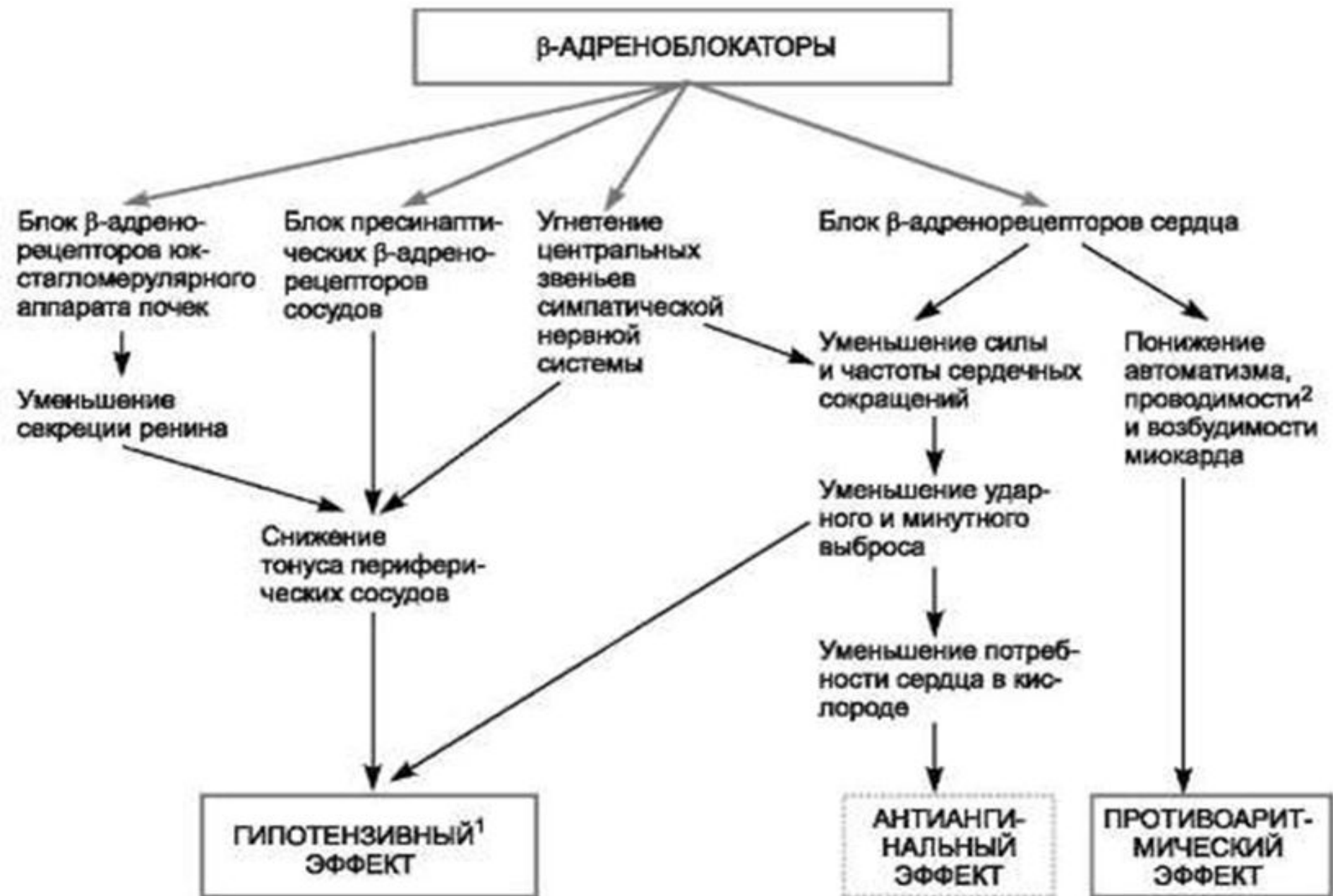
нарушение  
толерантности к  
глюкозе

периферически  
е артерии

ухудшение  
периферического  
кровотока

Побочные эффекты

# β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ



<sup>1</sup> Механизм гипотензивного действия β-адреноблокаторов недостаточно ясен.

<sup>2</sup> В терапевтических дозах не все β-адреноблокаторы снижают проводимость.

# Основные показания к применению

- СТЕНОКАРДИЯ (уменьшает работу сердца и потребление миокардом кислорода);
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (снижает сердечный выброс, ЧСС, рефлекторные гомеостатические процессы);
- НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИАРИТМИЯ (уменьшает стимуляцию водителей ритма, хинидиноподобное действие);
- СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (уменьшает симпатическую активацию)



# Дополнительные показания к назначению

- инфаркт миокарда (кардиопротективное действие);
- расслаивании аорты и субарахноидальное кровоизлиянии (снижает скорость и силу систолического выброса);
- кровотечения при циррозе печени (снижение давления в воротной вене);
- гипертиреоз;
- феохромоцитоме;
- возбуждении соматического генеза;
- мигрень (профилактика);
- эссенциальный тремор;
- синдром отмены алкоголя и опиатов;
- глаукома (влияют на продукцию и отток жидкости);
- гипертрофическая кардиомиопатия.

# МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЗА ТЕРАПИЕЙ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

- ЧСС, измеренная через 2 ч после приема очередной дозы не должна быть менее 50-55 уд/мин;
- Снижение АД контролируется измерениями по Короткову или появлением субъективных симптомов: головокружением, общей слабостью, головной болью;
- Удлинение интервала PQ на ЭКГ указывает на возникшие нарушения атриовентрикулярной проводимости;
- Контроль сократительной функции (эхокардиография);
- Хрипы в легких, одышка, отеки могут свидетельствовать о сердечной недостаточности).
- Контроль дыхательной функции (аускультация).

# Побочные эффекты $\beta$ -адреноблокаторов (1)

Органы и системы	Побочные эффекты	Причина возникновения
Сердечно-сосудистая система	Синусовая брадикардия	(-) хронотропное действие
	Ухудшение SA и AV проводимости (развитие АВ-блокад I–III степени)	(-) дромотропное действие
	Усиление признаков хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации	(-) инотропное действие
	Синдром (феномен) отмены	Усиление $\beta$ -адренергической стимуляции сердца при сохранении больными после отмены того же уровня физической активности

# Побочные эффекты $\beta$ -блокаторов (2)

Дыхательная система	Бронхоспазм	Блокада $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов
Эндокринная система	Нарушение толерантности к глюкозе	
Периферические артериальные сосуды	Парестезии и ощущение холода в конечностях	Блокада $\beta$ -адренорецепторов эндотелиоцитов периферических артериальных сосудов
Мышцы	Мышечная слабость	Блокада $\beta$ -адренорецепторов поперечно-полосатой мускулатуры
Мочевыделительная и половая системы	2. Нарушение половой функции у мужчин (эректильная дисфункция)	Окончательно не выяснена
Метаболические нарушения	Повышение коэффициента атерогенности плазмы	Торможение липолиза и активности фермента, расщепляющего триглицериды
Матка	Повышение сократительной активности во время беременности	Блокада $\beta_2$ -адренорецепторов матки и усиление активности $\alpha_1$ -адренорецепторов

# Синдром отмены

- Если принимать бета-блокаторы длительное время (несколько месяцев или даже недель), а потом внезапно прекратить прием, возникает **синдром отмены**. В ближайшие после отмены дни возникает *сердцебиение, беспокойство, учащаются приступы стенокардии, ЭКГ ухудшается, возможно развитие инфаркта миокарда и даже внезапная смерть*.
- Развитие синдрома отмены обусловлено тем, что за время приема бета-блокаторов организм приспосабливается к сниженному влиянию (нор)адреналина и **повышает количество адренорецепторов в органах и тканях**. Кроме того, поскольку *пропранолол* замедляет превращение гормона щитовидной железы **тироксина** ( $T_4$ ) в гормон **трийодтиронин** ( $T_3$ ), то некоторые признаки синдрома отмены (беспокойство, дрожание, сердцебиение), особенно выраженные после отмены пропранолола, могут быть вызваны избытком гормонов щитовидной железы.
- Для профилактики синдрома отмены рекомендуется **постепенная отмена препарата в течение 14 дней**.

# Взаимодействие лекарств

- Парентеральное введение бета-адреноблокаторов противопоказано в комбинации (в течение до 2 ч) с блокаторами медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) по причине высокой вероятности развития диастолии.
- Противопоказана комбинация с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) - риск выраженного снижения АД сохраняется в течение 2 недель после отмены МАО.
- Эффекты, которые могут наблюдаться при комбинированном применении неселективных бета-адреноблокаторов с другими лекарственными средствами (ЛС):
  - с антигипертензивными ЛС - усиление гипотензивного эффекта;
  - с эстрогенами, нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами - ослабление антигипертензивного эффекта;
  - с сердечными гликозидами - высокий риск развития брадикардии, нарушение АВ-проводимости;
  - с лидокаином - снижение выведение препарата, повышение токсического действия;

# Взаимодействие лекарств

- с эуфиллином и теофиллином - взаимное подавление терапевтических эффектов препаратов;
- с йодосодержащими рентгеноконтрастными веществами для внутривенного введения - высокий риск развития анафилактических реакций;
- с неполяризуемыми миорелаксантами, кумаринами - усиление действия препаратов;
- с трициклическими, тетрациклическими антидепрессантами, седативными, снотворными средствами, этанолом - усиление их угнетающего влияния на ЦНС;
- с инсулином, пероральными гипогликемическими средствами - усиление гипогликемии, с развитием гипогликемической комы;
- с ингибиторами микросомальных ферментов печени (циметидин) - повышение концентрации бета-адреноблокаторов в плазме крови, усиление их эффекта;
- с индукторами микросомальных ферментов печени (рифампицин, барбитураты) - снижение концентрации в крови и эффективности бета-адреноблокаторов;
- с аллергенами, используемыми для проведения кожных проб - высокий риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций;
- с антиаритмическими препаратами I или III класса - удлинение интервала QT, тяжелые желудочковые нарушения ритма.

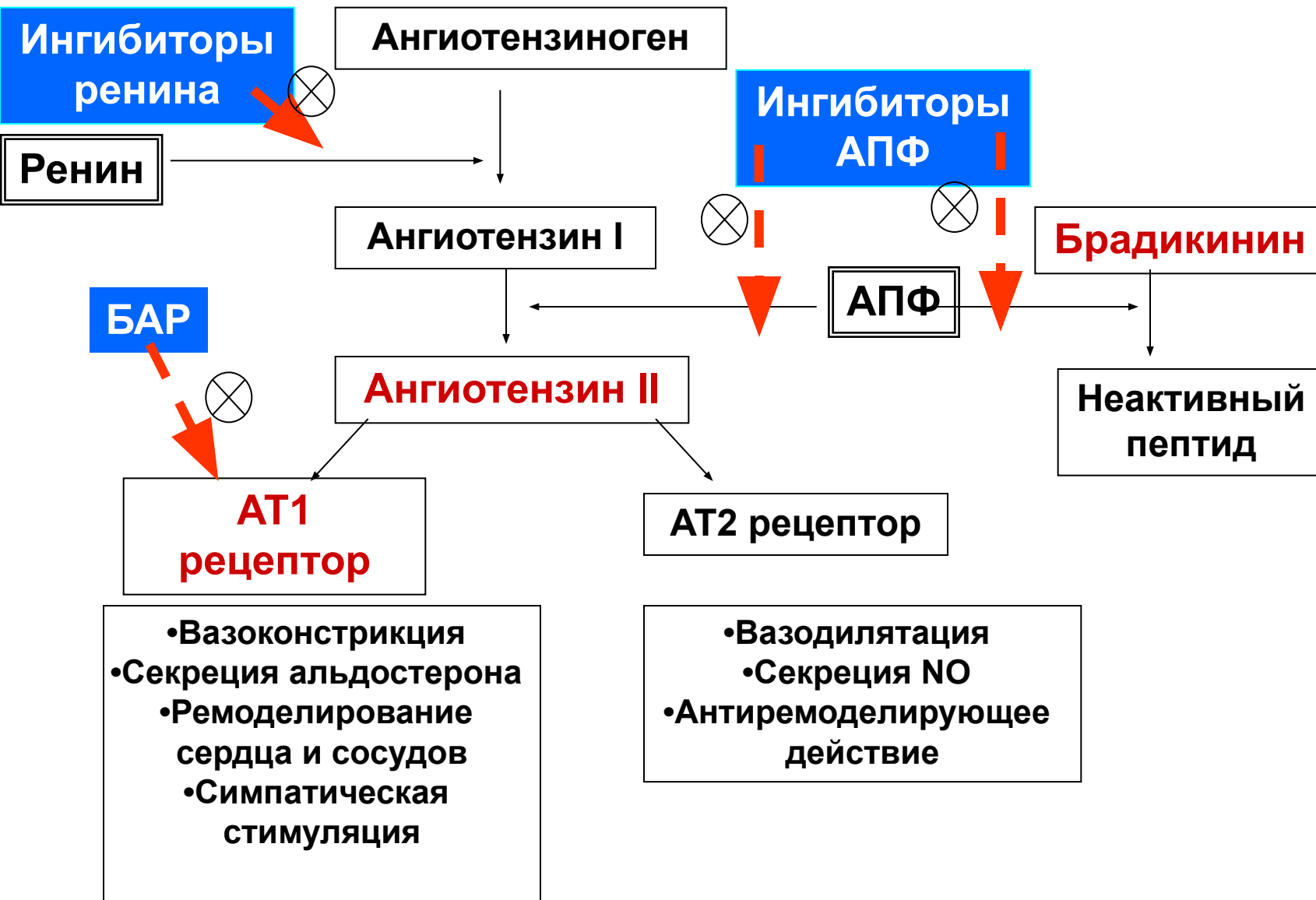
# ИНГИБИТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ (РААС)

## КЛАССИФИКАЦИЯ

- Ингибиторы АПФ
- Антагонисты ангиотензиновых (АТ-1) рецепторов
- Ингибиторы ренина



# Ингибиторы РААС



# ИНГИБИТОРЫ АПФ

<i>Группы</i>	<i>Препараты</i>	<i>Продолжит. эффекта (часы)</i>
Короткого действия	<i>Каптоприл*</i>	6-8
Средней длительности действия:	<i>Эналаприл</i>	12
	<i>Квинаприл</i>	
Длительного действия	<i>Лизиноприл*</i>	24
	<i>Периндоприл</i>	
	<i>Спироприл</i>	
	<i>Рамиприл</i>	

\* Первично активные – [каптоприл, лизиноприл](#)

Остальные – *пролекарства, активируются в организме*

# Классификация ингибиторов АПФ

**Класс I** - липофильные ЛС (каптоприл, капотен\*, алацеприл, альтиоприл).

**Класс II** - липофильные пролекарства:

- II А - препараты с преимущественно почечной элиминацией (эналаприл, ренитек, энап\*, беназеприл\*, цилазаприл, периндоприл, престариум);

- II В - препараты с двумя основными путями элиминации (фозиноприл, рамиприл, тритаце, мозексиприл);

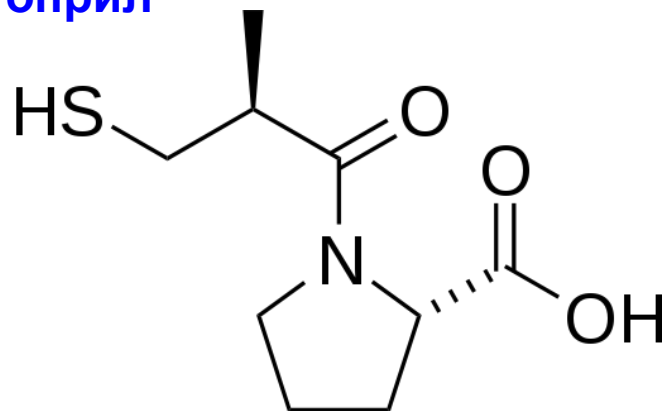
- II С - препараты с преимущественно печёночной элиминацией (трандолаприл, спираприл).

**Класс III** - гидрофильные препараты (лизиноприл, диротон, церонаприл<sup>^</sup>).

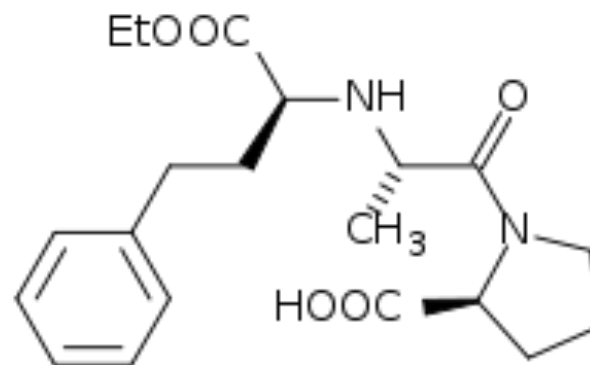
**Класс IV** - двойные ингибиторы металлопротеиназ (алатиоприл<sup>^</sup>, миксанприл<sup>^</sup>, омапатрил<sup>^</sup>).

# Ингибиторы АПФ

Каптоприл

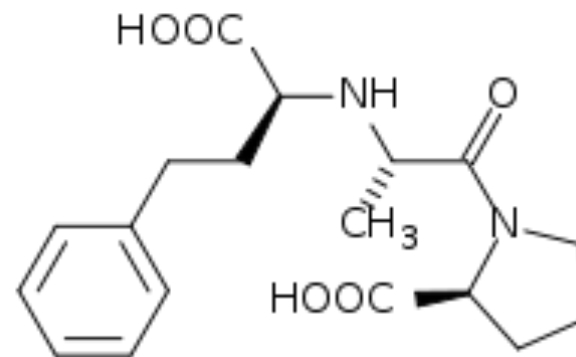
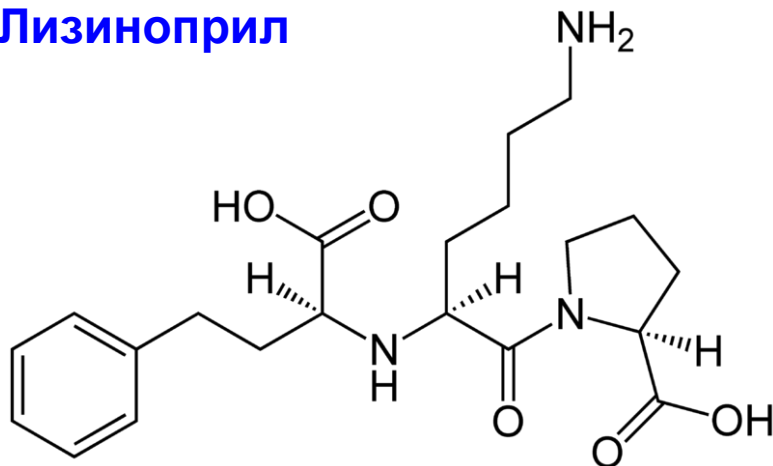


Эналаприл



**Активация**

Лизиноприл



Эналаприлат

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

- **МЕХАНИЗМ антигипертензивного эффекта**
  - Блокируют трансформацию Анг. I в Анг. II
  - Предотвращают эффекты активации ренина – *ангиоспазм и секрецию альдостерона*
  - ↓ образование других вазоконстрикторов (норадреналина, эндотелина)
  - ↑ образование вазодилататоров (брадикинина, NO, PG)

# ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

## 1. Сосудистые:

- Вазодилатация

- ✓ системная артериальная вазодилатация ( постнагрузки)

- ✓ венозная вазодилатация ( преднагрузки)

- ✓ коронарная вазодилатация

- ✓ профилактика сосудистого спазма

- Вазопротекция

- ✓ восстановление функции эндотелия сосудов

- ✓ снижение агрегации тромбоцитов

- ✓ снижение уровня фибриногена

- ✓ обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол

## 2. Органопротективные:

# Следствия различий в структуре ИАПФ

## 1. Способность проникать в различные ткани

- ✓ Квинаприл - самый липофильный - ингибирует АПФ в плазме, легких, почках, сердце, не попадает в головной мозг и гонады.
- ✓ Лизиноприл - гидрофильный - не «уходит» в жировую ткань, не метаболизируется в печени (для тучных, при поражении печени).
- ✓ Рамиприл, трандалоприл и периндоприл превосходят эналаприл по способности ингибировать АПФ в тканях легких, сердца, почек, надпочечников и в аорте.

## 2. Степень проникновения препаратов в ткани

- ✓ Высоко липофильные (квионаприл), легче проникают в ткани по сравнению с эналаприлом, рамиприлом, периндоприлом.

## 3. Выраженность угнетения АПФ

- ✓ Сродство квионаприла к АПФ в 30-300 раз сильнее, чем каптоприла, лизиноприла, рамиприла или фозиноприла.
- ✓ Комплекс рамиприл-АПФ в 72 раза стабильнее, чем комплекс каптоприл-АПФ.

# Отличия отдельных ИАПФ - продолжение

## 4. По продолжительности угнетения АПФ

- ✓ Каптоприл ( $T_{1/2} = 2$  часа) < Квинаприл (3 часа) < Цилазаприл (4 часа) < Периндоприл (9 часов) < Эналаприл (11 часов) < Рамиприл, Фозиноприл (12 часов) < Лизиноприл (13 часов) < Трандолаприл (20 часов) < Беназеприл (21 час) < Спираприл (40 часов)

## 5. По терапевтическим дозам

- ✓ Чем выше сродство к АПФ, тем меньше доза, длительнее эффект и меньше суточные колебания АД

## 6. По путям выведения

- ✓ ИАПФ в основном выводятся почками (трандолаприл - печенью). С двойным компенсаторным путем выведением (спираприл, квадроприл, фозиноприл) - при f почек (у 36,2% пожилых).



## Показания к применению иАПФ

- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет (с повышенным или нормальным АД)
- Диабетическая нефропатия
- Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ)
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)
- Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – каптоприл, рамиприл, зофеноприл

## Побочные эффекты иАПФ

1. Сухой кашель (вследствие накопления брадикинина) – наиболее редко для фозиноприла
2. Для пролекарств – повышение трансаминаз, билирубина, холестаза
3. Артериальная гипотония, особенно после первого приема («гипотония первой дозы»)
4. Гиперкалиемия

## Применение противопоказано:

- беременность, лактация
- выраженное нарушение функции почек
- гиперкалиемия
- двухсторонний стеноз почечных артерий

# Ингибиторы АПФ и ХСН

- Ингибиторы АПФ - единственная группа препаратов, о которых известно, что они способны улучшать прогноз жизни больных ХСН: по данным 32 РКИ их применение позволило снизить смертность на 23% и уменьшить общее число случаев госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на 35%. В сравнительных РКИ показано преимущество терапии ингибиторами АПФ (эналаприл) по сравнению с фармакотерапией СГ (дигоксином). Применение ингибиторов АПФ при лечении ХСН позволяет достигнуть положительной динамики состояния при предшествующей малоэффективной терапии.

# Особенности применения ингибиторов АПФ

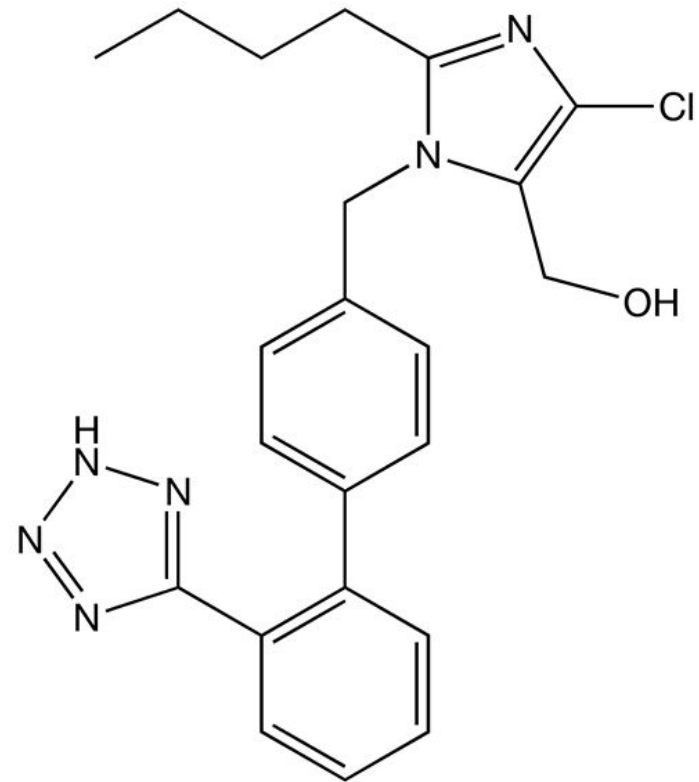
- **ПРИНЦИПЫ** использования ингибиторов АПФ при АГ
  1. **МОНОТЕРАПИЯ** - на любой стадии АГ
  2. При неэффективности - + диуретики или БКК. Особенно показаны при сочетании АГ с гипертрофией ЛЖ, ЗСН, ИБС (в том числе после ИМ), стенозом почечной артерии, гиперлипидемией, СД и диабетической нефропатией, ХОБЛ
- **ВОЗМОЖНЫЕ КОМБИНАЦИИ**
  - Диуретики (гидрохлортиазид)
  - Блокаторы БКК
  - Празозин, резерпин, метилдофа, миноксидил
  - Гормонзаместительная терапия (моэксиприл - у женщин после менопаузы)

# Взаимодействие лекарств

- *Алкоголь, диуретики, средства, снижающие АД - усиление гипотензивного эффекта*
- *НПВП (особенно индометацин), эстрогены, симпатомиметики - ослабление гипотензивного эффекта*
- *Циклоспорин, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие препараты, заменители соли - гиперкалиемия (требуется частое определение в сыворотке).*
- *Препараты лития - гиперлитиемия.*
- *Сульфаниламочевинные - усиление гипогликемии*
- *Средства, угнетающие костный мозг - повышение риска нейтропении и/или агранулоцитоза*

# АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИНА

- *Лосартан, вальсартан, ирбесартан, кандесартан...*
- **Механизм действия :**
  - Блокада Анг. II рецепторов (AT1)
    - Вазодилатация
    - ↓ секреции альдостерона
    - ↓ симпатической активации, вызываемой ангиотензином
    - защита сердца и сосудов от гипертрофического действия ангиотензина



**Лозартан - 1-й БАР**

# Антагонисты ангиотензина

- **Побочное действие**

- аналогично ингибиторам АПФ, исключая:

- сухой кашель
    - ангионевротический отек

- **Показания и противопоказания**

- аналогичны ингибиторам АПФ

- **Взаимодействие с другими ЛС:**

- нельзя назначать одновременно с салуретиками, глюкокортикоидами и НПВС.

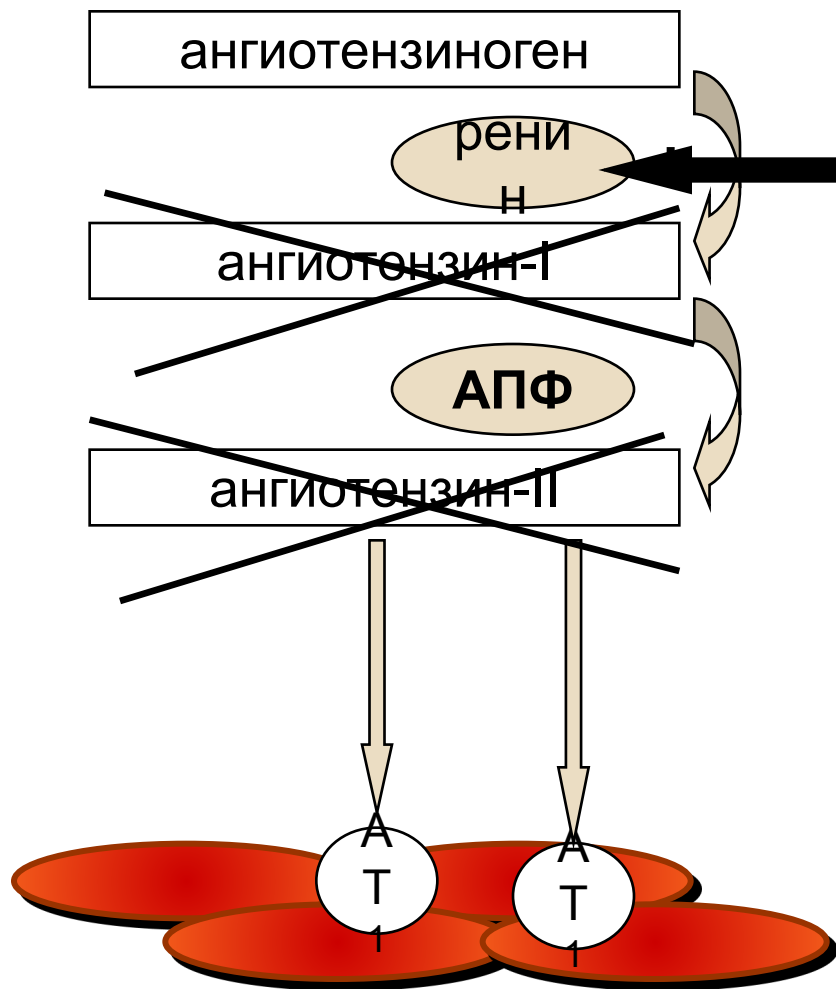
**Отсутствие влияния одновременного приема пищи**

**Сбалансированные пути выведения – ЖКТ/почки (60/40%)**

**Отсутствие кумуляции – безопасность применения у пожилых**

№	МНН	Влияние пищи	Соотношение путей выведения - ЖКТ/почки (%)	Кумуляция/ безопасность у пожилых
1	Лозартан	Нет	60/40	Не кумулирует, безопасен
2	Валсартан	Да, на 50% снижает C <sub>max</sub>	70/30	Кумулирует, C <sub>max</sub> возрастает на 35% у пожил.
3	Кандесартан	Нет	70/30	Кумулирует, C <sub>max</sub> возрастает на 50% у пожил.
4	Ирбесартан	Нет	80/20	
5	Эпросартан	Да, на 25% снижает C <sub>max</sub>	90/10	Кумулирует, C <sub>max</sub> возрастает на 100% у пожил.
6	Телмисартан	Да, на 19% снижает C <sub>max</sub>	98/2 Опасен для пациентов с патологией печени – не более 40 мг в сутки!	Не кумулирует, безопасен
7	Олмесартан	Нет	60/40	Не кумулирует, безопасен

# Прямые ингибиторы ренина



**алискирен**

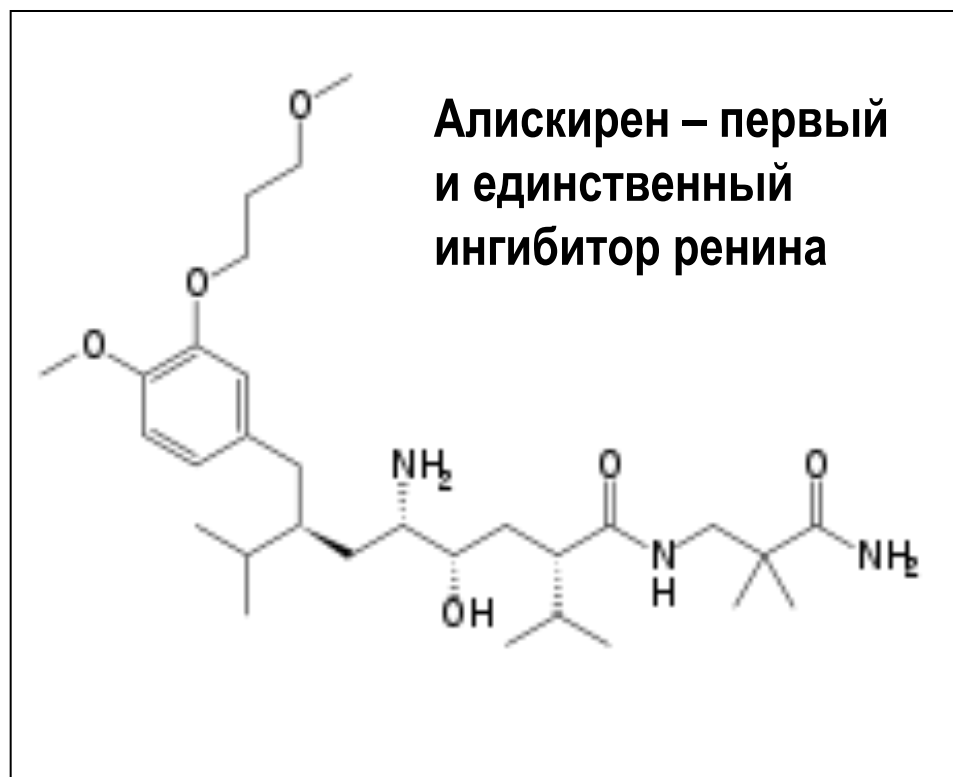
Накопление ренина наблюдается при применении препаратов из групп иАПФ и блокаторов АРА, что приводит к активизации других путей образования ангиотензина II, а также к образованию активного проренина, способного влиять на рениновые рецепторы и осуществлять все эффекты системы РААС

Эффекты блокады ренина аналогичны эффектам иАПФ и АРА, применение данного препарата сопоставимо с гипотензивным и органопротекторным влиянием препаратов этих классов.



# Ингибиторы ренина

- **Алискирен (2007) используют**
  - Эссенциальная АГ
- **Побочные эффекты**
  - Гиперкалиемия
  - Отеки
  - Диарея



# БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ (БКК, антагонисты кальция)

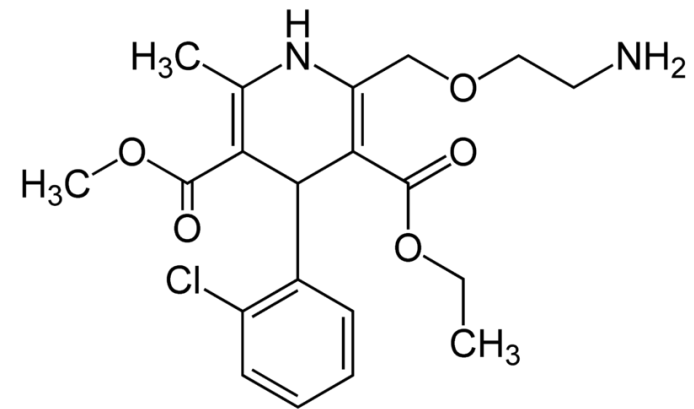
## • КЛАССИФИКАЦИЯ

– Вазоселективные –  
производные  
дигидропиридина

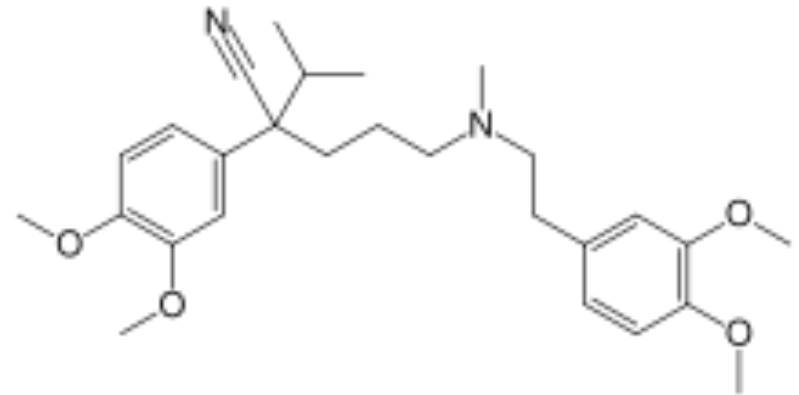
- *нифедипин амлодипин  
никардипин  
фелодипин  
нитрендипин ...*

– Брадикардитические

- *верапамил, дилтиазем*



**Амлодипин**



**Верапамил**

# Классификация блокаторов Са-каналов

Группа	I поколение	II поколение	III поколение	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR Фелодипин Нимодипин	Амлодипин	Мах влияние на ГМК сосудов
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	-	Промежуточное положение
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	-	Больше оказывают влияние на миокард, чем на периферические сосуды

# БЛОКАТОРЫ $\text{Ca}^{++}$ КАНАЛОВ (БКК, антагонисты кальция)

- **БКК – препараты, нарушающие трансмембранный перенос  $\text{Ca}^{++}$  в вольтаж зависимых кальциевых каналах**
- **Существуют два основных типа  $\text{Ca}^{2+}$  каналов**
  - 1. L-тип (медленные) - с медленной инактивацией и высокой проводимостью
  - 2. T-тип - с быстрой инактивацией и низкой проводимостью
- **Блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$  каналов действуют на L-тип каналов в проводящих тканях (SA и AV), кардиомиоцитах, ГМ сосудов и др. органов**

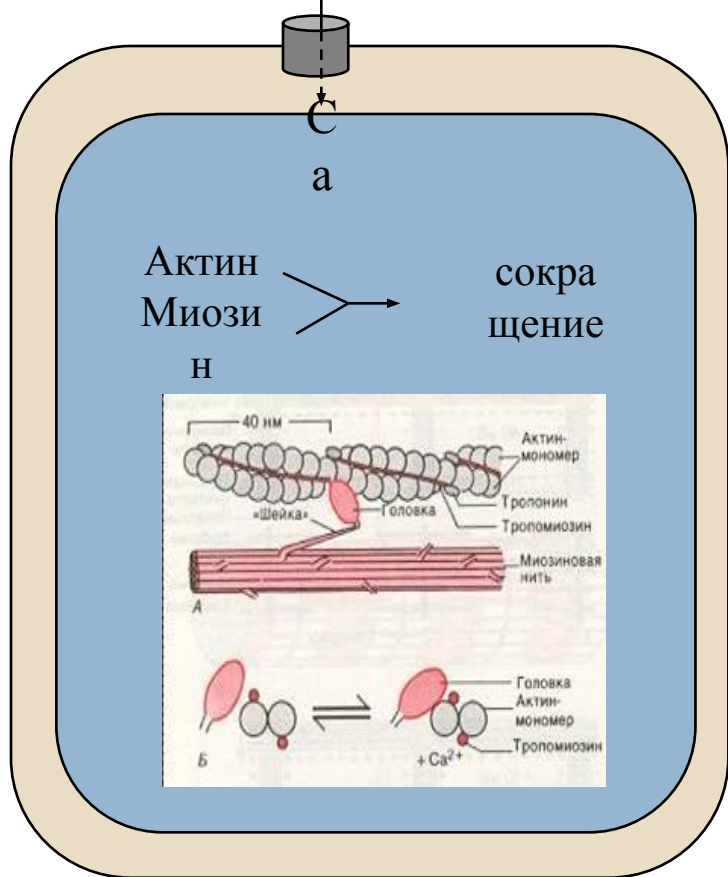
# Блокаторы

## МЕДЛЕННЫХ Кальциевых каналов

### Механизм действия антагонистов Ca

#### Потенциалозависимые медленные Ca каналы

L-типа



1. Блокада потенциалозависимых Ca-каналов в типичных кардиомиоцитах приводит к снижению высвобождения Ca из саркоплазматического ретикулума и снижению силы сокращения

(-) инотропный эффект

2. Блокада Ca-каналов синусового узла приводит к угнетению пейсмекерной активности атипичных кардиомиоцитов

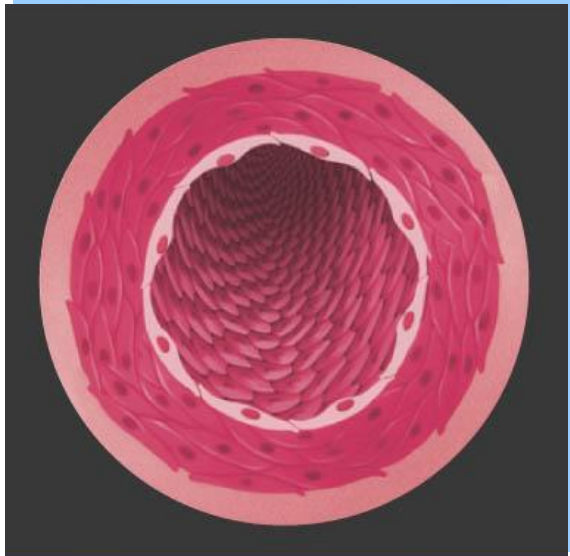
(-) хронотропный эффект

антиаритмическое действие

3. Блокада Ca-каналов АВ-узла приводит к угнетению проводимости

(-) дромотропный эффект

# Механизм действия антагонистов Ca



**4. Блокада потенциалозависимых Ca-каналов в клетках гладкой мускулатуры сосудов**



**снижение тонуса периферических сосудов (резистивных артерий)**

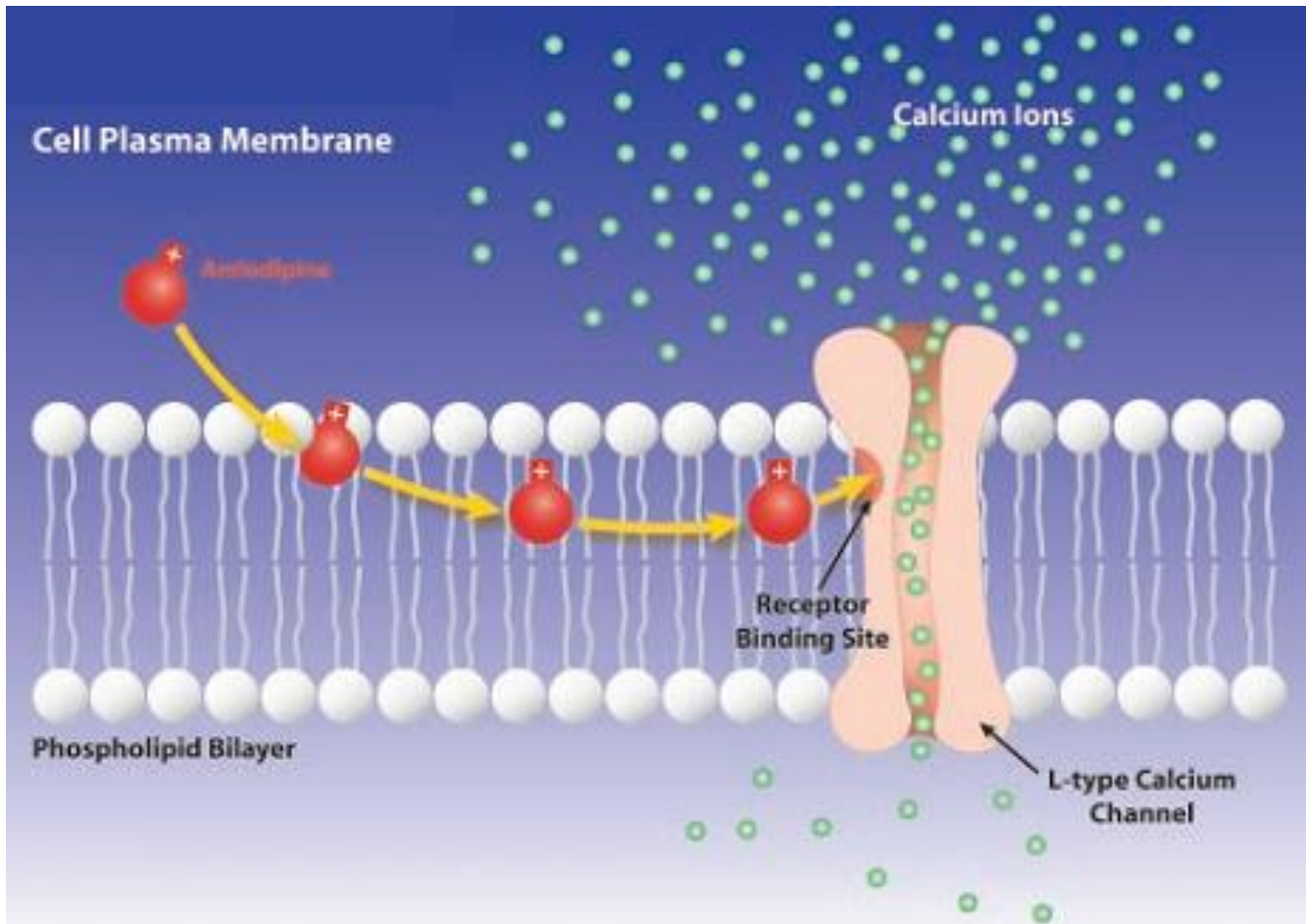


**гипотензивный эффект**

**снижение ОПСС и преднагрузки**

**5. Метаболически нейтральны (не оказывают отрицательного эффекта на липидный и углеводный обмены)**

# Локализация действия БКК на кальциевые каналы мембран



# Особенности фармакокинетики блокаторов Са-каналов

		T1/2	Кратность приема	Особенности	Max эффект
I	Нифедипин Дилтиазем Верапамил	3-6 ч	3 р/сут	Наличие пика терапевтической концентрации, что увеличивает риск побочных эффектов	
II	Нифедипин SR Дилтиазем SR Верапамил SR	12-24 ч	1-2 р/сут	Плавное нарастание терапевтической концентрации, меньший риск побочных эффектов, более удобный прием	Через 2-4 недели терапии
III	Амлодипин	24 ч	1 р/сут	Длительное действие препарата (однократный прием), плавное нарастание эффекта	Через 4-8 недель терапии



# Особенности фармакодинамики блокаторов Са-каналов

	Группа Нифедипина	Дилтиазем	Верапамил
1. Тонус периферических артериол, АД	↓ ↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓
2. ЧСС	↑ ↑ ↑	↓ ↓	↓ ↓ ↓
3. Дилатация коронарных артерий	+ + +	+ +	+ +
4. Лечение стенокардии	Вазоспасти- ческой	Напряжени я	Напряжени я
5. Возможность развития АВ-блокады	±	+ +	+ +

# БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

- Показания

- Все стадии АГ

- *ДГП длительного действия*
- *верапамил, дилтиазем (при сочетании АГ с аритмией и стенокардией)*

- Гипертензивный криз:

- *нифедипин (сублингвально),*
- *никардипин в/в*

- Стенокардия:

- *верапамил, дилтиазем, нифедипин (короткого действия)*

- Аритмия:

- *верапамил, дилтиазем*

# Показания для применения антагонистов Са

1. Артериальная гипертензия
2. ИБС (стенокардия) – при наличии противопоказаний для  $\beta$ -блокаторов назначают верапамил, дилтиазем
3. Вазоспастическая стенокардия – производные дигидропиридина
4. Нарушения ритма сердца (предсердные) – для верапамила
5. АГ на фоне метаболических нарушений (СД, дислипидемия)
6. Сочетание АГ и бронхообструктивных заболеваний

## Абсолютные противопоказания

Верапамил, Дилтиазем	Группа Нифедипина
<ul style="list-style-type: none"><li>- выраженная брадикардия в покое</li><li>- синдром слабости синусового узла</li><li>- АВ-блокада II и III степени</li><li>- кардиогенный шок</li><li>- синдром WPW</li><li>- Артериальная гипотензия (АД &lt; 100 мм.Нг)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- тяжелый аортальный стеноз</li><li>- обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии</li><li>- кардиогенный шок</li><li>- артериальная гипотензия</li></ul>

# БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

- БКК особенно эффективны при повышенной жесткости больших сосудов – одной из причин повышения АД в пожилом возрасте
- Действие БКК может быть усилено *препаратами магния*
- Отсутствуют метаболические эффекты, свойственные диуретикам и бета-блокаторам.

# Побочные эффекты

**Для дигидропиридиновых производных** (группа Нифедипина), преимущественно для препаратов I поколения:

- тахикардия, ощущение прилива крови к лицу, покраснение лица и шеи;
- периферические отеки (появление пастозности на лодыжках, голенях (тибиальный отек), иногда на тыльной стороне кистей).
- для нифедипина короткого действия – ухудшение состояния больных с ИБС при резкой отмене препарата

**Для верапамила, дилтиазема:**

- брадикардия, особенно у больных с СССУ;
- угнетение АВ-проведения вплоть до АВ-блокады;
- угнетение сократительной функции миокарда, ухудшение ХСН

**Для всех:**

Артериальная гипотония, особенно у лиц пожилого возраста; диспепсия; со стороны ЖКТ – запоры, сухость во рту и т.д

# Особенности применения антагонистов кальция

- Практическим врачам необходимо помнить о том, что на особенности клинического применения антагонистов кальция в определенной степени влияют их фармакокинетические свойства. Так, нифедипин не обладает способностью накапливаться в организме, поэтому при регулярном применении в одной и той же дозировке его действие (как основное, так и побочное) не становится сильнее. Верапамил, напротив, при регулярном использовании накапливается в организме, это может привести к усилению как его терапевтического действия, так и к появлению побочных эффектов. Дилтиазем тоже может накапливаться в организме, но в меньшей степени, чем верапамил. Следует иметь в виду и возможность фармакокинетического взаимодействия антагонистов кальция с некоторыми другими препаратами. Наибольшую клиническую значимость, по-видимому, имеет способность верапамила увеличивать концентрацию дигоксина в крови, что нередко приводит к появлению побочных действий последнего. Поэтому при добавлении к терапии верапамила у больного, получающего дигоксин, доза дигоксина должна быть предварительно уменьшена. Дилтиазем взаимодействует с дигоксином в значительно меньшей степени, чем верапамил, а взаимодействие нифедипина и дигоксина, по-видимому, не имеет клинической значимости.

# Особенности применения антагонистов кальция

- Не следует забывать и о возможности фармакодинамического взаимодействия антагонистов кальция с рядом других препаратов. Так, при совместном назначении верапамила или дилтиазема с бета-адреноблокаторами может суммироваться отрицательное инотропное действие этих препаратов, что нередко приводит к значительному ухудшению функции левого желудочка. Совместное применение нифедипина и бета-адреноблокатора, напротив, вполне оправданно, поскольку при этом нивелируются нежелательные эффекты обоих этих препаратов. Нифедипин, как правило, не следует назначать совместно с нитратами, поскольку такая комбинация может привести к избыточной вазодилатации, значительному снижению артериального давления и появлению побочных действий.

# ДИУРЕТИКИ (мочегонные средства)

- **Тиазиды и тиазидоподобные**  
*гидрохлоротиазид, бендрофлуметазид, хлорталидон, индапамид*
- **Петлевые**  
*фуросемид, буметанид, торасемид*
- **Калий сберегающие**  
*спиронолактон, амилорид, триамтерен*



# ТИАЗИДНЫЕ и ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

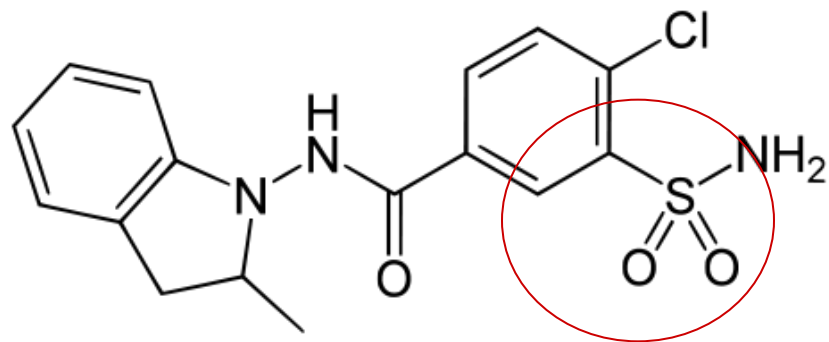
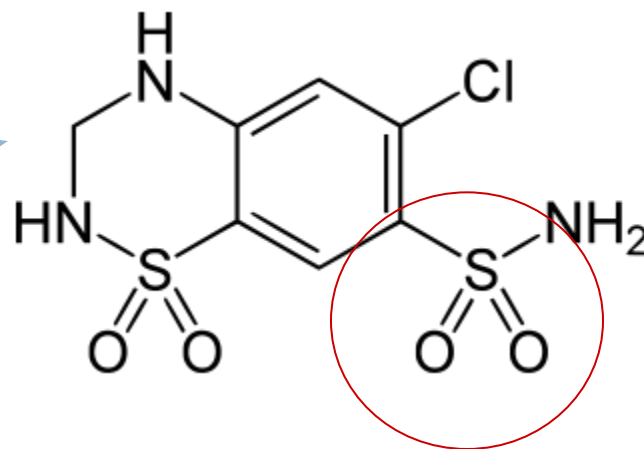
- Основные диуретики в терапии АГП

## Препараты первого поколения:

- - производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.)

## Препараты второго поколения:

- - производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон<sup>^</sup>).
- Диуретики второго поколения отличаются от предыдущих препаратов тем, что они оказывают значительное натрий- и диуретическое действие при любом виде почечной недостаточности.



# ТИАЗИДНЫЕ и ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

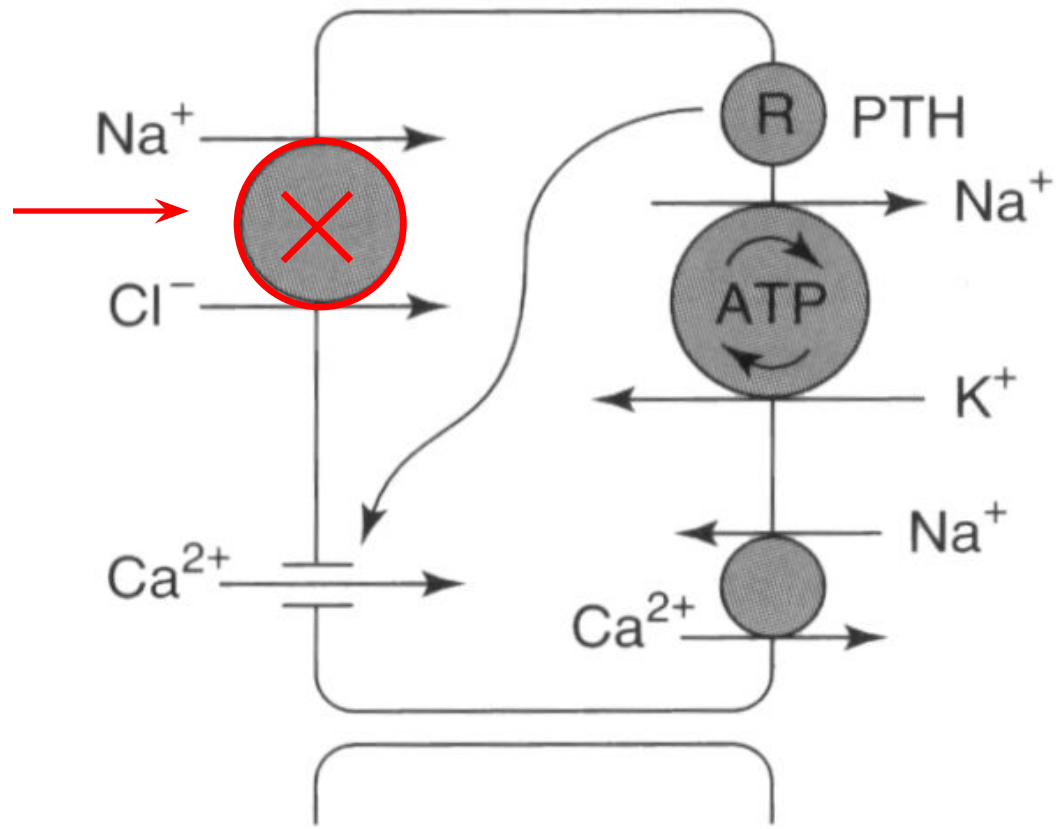
- **МЕХАНИЗМ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА**
- Ингибируют реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в начальном сегменте дистальных канальцев
- **Снижают АД путем уменьшения объема крови и отсроченного вазодилатирующего действия:**
  - *ренальный эффект*  $\rightarrow \downarrow \text{Na} \rightarrow \downarrow$  объема крови,  $\downarrow$  СВ
  - *экстраренальные эффекты при длительной терапии за счет влияния на сосуды*  $\rightarrow \downarrow \text{Na}^+$  и  $\downarrow \text{Ca}^{++}$  в ГМ сосудов,  $\downarrow$  прессорных эффектов  
НА и Ангиотензина  $\rightarrow \downarrow$  ОПСС
- Тиазиды усиливают действие других гипотензивных средств, ***ослабляя компенсаторные реакции организма*** – задержку  $\text{Na}$ ,  $\uparrow$  объема крови, ***противодействующие падению АД***

Просвет – моча

Дистальные конволюты

Интерстициум - кровь

ТИАЗИДЫ



# ТИАЗИДНЫЕ и ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

- **Клиническая фармакология**

- **Тиазиды являются средствами 1-го выбора при неосложненной гипертензии**

- **Они также специально показаны**

- при систолической гипертензии

- гипертензии у стариков и тучных больных (солечувствительных)

- гипертензии, осложненной сердечной недостаточностью

- **Преимущества**

- Снижают смертность, частоту инсультов и кардиоваскулярных осложнений гипертензии

- **Потенцируют эфффекты** других антигипертензивных средств (ингибиторов РААС, бета-блокаторов)

# ТИАЗИДНЫЕ и ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

- **Применение**

- Назначают 1 раз в день в утренние часы, начиная с низких доз
- Начало антигипертензивного эффекта: 2-3 дня
- Максимум эффекта: 2-4 недели
- Низкие дозы эффективны у многих больных без отрицательных метаболических эффектов
- Синергичны с петлевыми диуретиками

# ТИАЗИДНЫЕ и ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

- Побочные эффекты

- ↓ K<sup>+</sup>, ↓ Mg<sup>++</sup>, ↑ Ca<sup>++</sup> (!) в крови
- ↓ толерантности к глюкозе
- ↑ риск развития диабета 2 типа
- ↑ атерогенного холестерина (кроме индапамида)
- ↑ мочевой кислоты, провокация приступов подагры
- ↓ половой потенции (~10%)

- Не эффективны при почечной недостаточности

- Взаимодействия: НПВС **ослабляют**  
**антигипертензивный эффект диуретиков**

# Профилактика побочных эффектов тиазидов

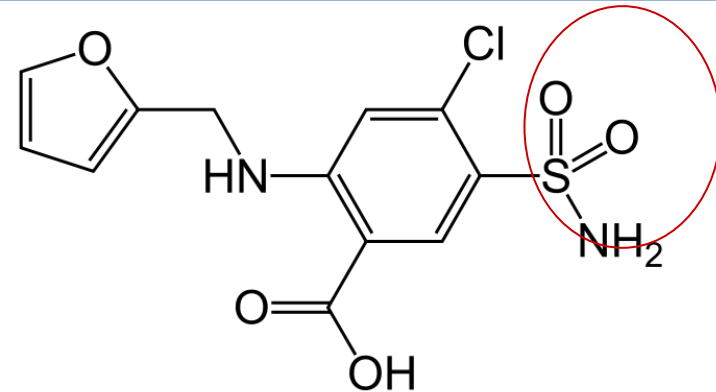
- 1. Снижение потребления Na и повышение K в диете.
- 2. Использование **низких доз тиазидов** (для снижения отрицательных метаболических эффектов).
- 3. Комбинации с ингибиторами РААС (профилактика гипокалиемии).
- 4. Комбинации с калийсберегающими диуретиками (**амилорид**, триамтерен) или **спиронолактоном** при сердечной недостаточности.

# Петлевые диуретики

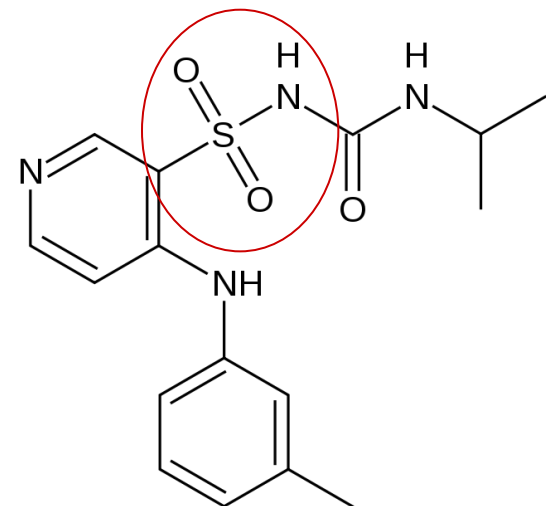
- **Фуросемид, торасемид**

- Оказывают быстрый и сильный диуретический эффект
- Эффективны при почечной недостаточности
- Средства 1-й линии при сердечной недостаточности
- Побочные эффекты :

- ≈ Тиазидам
- В отличие от тиазидов вызывают гипокальцемию



**Фуросемид**



**Торасемид**

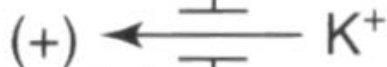
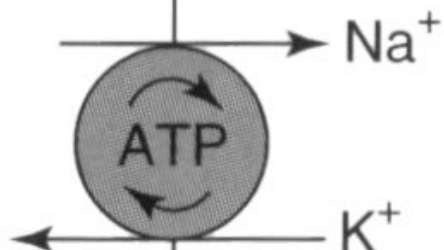
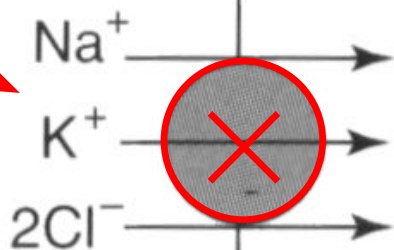


Просвет  
канальца

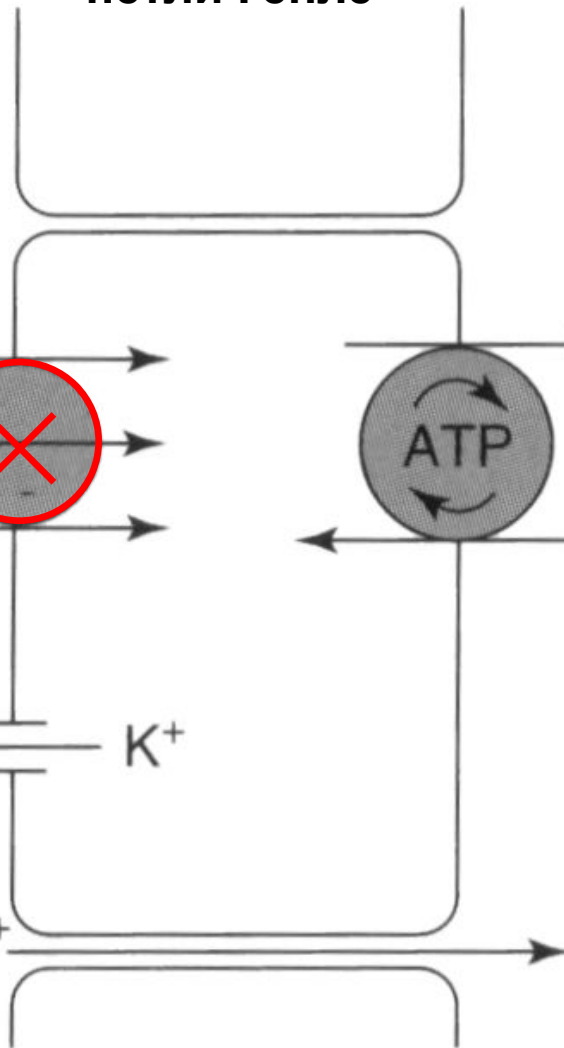
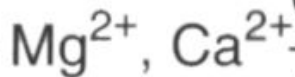
Толстый сегмент  
петли Генле

Интерстициум –  
кровь

Фуросемид



Потенциал



# Калийсберегающие диуретики

- **Спиронолактон, триамтен, амилорид**
- Слабые диуретики
- Применяют в комбинации с другими диуретиками (тиазидами, петлевыми) **для снижения риска гипокалиемии и усиления Na-урического эффекта**
- Повышают риск гиперкалиемии:
  - при почечной недостаточности
  - в комбинации с ингибиторами РААС, НПВС
- Спиронолактон – антагонист альдостерона
  - ◻ средство выбора при гиперальдостеронизме

# Взаимодействие диуретиков

- Петлевые диуретики потенцируют ототоксичность аминогликозидов и нефротоксичность некоторых цефалоспоринов.
- Индометацин и другие нестероидные противовоспалительные средства уменьшают диурез, индуцированный фуросемидом и, возможно, другими мочегонными, вероятно, ингибируя синтез сосудорасширяющих простагландинов.

# Зависимость от диуретиков

- Иногда при отмене диуретиков и слабительных средств проявляются психологические изменения, характерные для состояния зависимости от препарата (вызывают пристрастие). Нередко препараты этой группы используют с целью уменьшения массы тела, в том числе больные с нервной анорексией. У последних могут развиваться хронические состояния дефицита натрия и калия с поражением почечных канальцев из-за длительной гипокалиемии,

# Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов

- иАПФ + диуретик // АРА + диуретик
- иАПФ + антагонист кальция // АРА + антагонист кальция
- бета-адреноблокатор + диуретик (только небиволол, карведилол, бисопролол + гидрохлортиазид или + индапамид)
- антагонист кальция + диуретик
- бета-адреноблокатор + дигидропиридиновый антагонист кальция
- бета-адреноблокатор + альфа-адреноблокатор

## Нерациональные комбинации

- сочетание препаратов одного класса
- иАПФ + калийсберегающий диуретик
- бета-адреноблокатор + препарат центрального действия
- бета-адреноблокатор + недигидропиридиновый антагонист кальция

## Преимущества комбинированной терапии

<b>Потенцирование действия препаратов</b>	Учитывая гетерогенность патогенеза АГ, у одного пациента могут быть задействованы различные механизмы повышения АД, при этом вклад каждого из них может меняться
<b>Торможение контррегуляторных механизмов</b>	Например, антагонисты кальция оказывают выраженное вазодилатирующее действие, стимулируя тем самым симпатoadреналовую систему и РААС, что делает логичной их комбинацию с $\beta$ -блокаторами, иАПФ и АРА
<b>Уменьшение частоты появления побочных эффектов и улучшение переносимости лечения</b>	Одно из лекарств в рациональной комбинации «противостоит» побочным эффектам другого
<b>Предотвращение поражения органов-мишеней</b>	Уменьшение числа сердечно - сосудистых осложнений у пациентов с АГ

# Комбинированные антигипертензивные препараты

	Торговое название	Состав препарата
АПФ + диуретик	Капозид	каптоприл + гидрохлортиазид
	Ко-ренитек	эналаприл + гидрохлортиазид
	Энап Н	эналаприл + гидрохлортиазид
	Энап НЛ	эналаприл + гидрохлортиазид
	Нолипрел	периндоприл + индапамид
	Нолипрел А форте	периндоприл А + индапамид
	Фозикард Н	фозиноприл + гидрохлортиазид
	Ирузид	лизиноприл + гидрохлортиазид
АРА + диуретик	Лориста Н	лозартан + гидрохлортиазид
	Микардис плюс	телмисартан + гидрохлортиазид
АПФ + АК	Престанс	периндоприл А + амлодипин
	Экватор	лизиноприл + амлодипин
АРА + АК	Тарка	трандалоприл + верапамил SR
	Эксфорж	валсартан + амлодипин
В-блокатор + АК	Логимакс	метопролол + фелодипин
	Теночек	атенолол + амлодипин
В-блокатор + Д	Тенорик	атенолол + хлорталидон
	Адельфан-эзидрекс	резерпин + дигидралазин + ГХТ